

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 6 月 6 日 (06.06.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/44130 A1

(51) 国際特許分類: C07C 235/84, A61K 31/192, A61P 43/00, 3/06, 9/10, 3/04, 3/10 // C07M 7/00

[JP/JP]; 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木町友沼4657-9 Tochigi (JP). 村上浩二 (MURAKAMI, Kouji) [JP/JP]; 〒329-0207 栃木県小山市美しが丘3-9-7 Tochigi (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/10353

(22) 国際出願日: 2001 年 11 月 28 日 (28.11.2001)

(74) 代理人: 弁理士 箕浦 清 (MINOURA, Kiyoshi); 〒102-0073 東京都千代田区九段北3丁目2番2号 九段ビル7階 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2000-363677
2000 年 11 月 29 日 (29.11.2000) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 5 番地 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮地弘幸 (MIYACHI, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒347-0063 埼玉県加須市大字久下1676-41 Saitama (JP). 野村昌宏 (NOMURA, Masahiro) [JP/JP]; 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木町友沼6607-7 Tochigi (JP). 高橋雪絵 (TAKAHASHI, Yukie) [JP/JP]; 〒960-8056 福島県福島市八島田字台畑7 Fukushima (JP). 棚瀬隆宏 (TANASE, Takahiro)

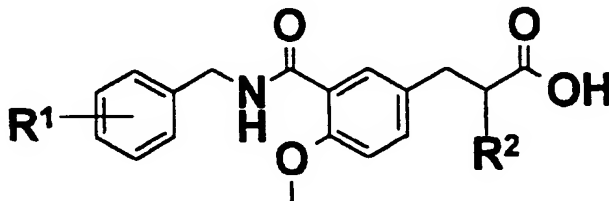
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SUBSTITUTED CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 置換カルボン酸誘導体



(1)

(57) Abstract: Novel substituted carboxylic acid derivatives which bind to human peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) as a ligand thereof and activate the same, thereby being efficacious as remedies for metabolic diseases such as lipid-lowering drugs (particularly in the liver), drugs preventing theprogress of arteriosclerosis, anti-obesity drugs and remedies for diabetes; and a process for producing the same. Namely, substituted carboxylic acid derivatives represented by the following general formula (1), esters thereof and pharmaceutically acceptable salts and hydrates of the same; and a process for producing these compounds: (1) wherein R¹ represents hydrogen, halogeno, hydroxy, 2-phenylethyl, 2-phenylethoxy, hydroxyphenoxy or benzyloxyphenoxy; and R² represents lower (C₁₋₄) alkyl.

[続葉有]

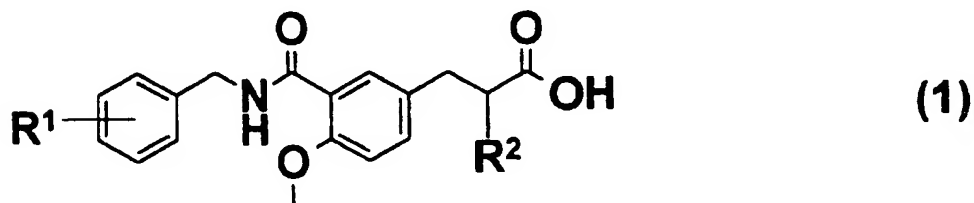
WO 02/44130 A1



(57) 要約:

ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 α (PPAR α) のリガンドとして受容体に結合して活性化し、脂質低下薬、特に肝臓における脂質の低下薬、動脈硬化の進展に対する抑制薬、抗肥満薬、糖尿病治療薬等の代謝性疾患治療薬として有効な新規な置換カルボン酸誘導体及びそれらの製造法を提供する。

一般式(1)



[式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、水酸基、2-フェニルエチル基、2-フェニルエトキシ基、ヒドロキシフェノキシ基又はベンジルオキシフェノキシ基を表し、 R^2 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体又はそのエステル及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物及びそれらの製造法に関する。

明 細 書

置換カルボン酸誘導体

技術分野

本発明はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPARと略す)アゴニスト、特にヒト PPAR α アイソフォームに対するアゴニストとして高脂血症や肥満症、糖尿病等の代謝性疾患の治療に有効な置換カルボン酸誘導体とその付加塩及びこれらの製造方法並びにこれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。

背景技術

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)はステロイド受容体、レチノイド受容体やサイロイド受容体等と同様核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド依存性の転写因子であり、これまでに組織分布を異にする三つのアイソフォーム(α 型、 δ (又は β)型、 γ 型)がヒトをはじめ種々の動物種で同定されている(*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1992, 89, 4653)。この内 PPAR α は脂肪酸の異化能の高い肝臓や腎臓等に分布しており、特に肝臓において高発現が認められ(*Endocrinology*, 1995, 137, 354)、脂肪酸の代謝や細胞内輸送に関連する遺伝子(例えばアシル CoA 合成酵素、脂肪酸結合タンパク質やリポ蛋白リパーゼ)及びコレステロールや中性脂質の代謝に関連するアポリポ蛋白(AI、AII、CIII)遺伝子の発現を正や負に制御している。PPAR δ は神経細胞を中心として生体内各組織に普遍的に発現している。現時点では PPAR δ の生理的意義については不明である。PPAR γ は脂肪細胞に高発現していて脂肪細胞の分化に関与している(*J. Lipid. Res.*, 1996, 37, 907)。この様に PPAR の各アイソフォー

ムは特定の臓器や組織において特異的な機能を果たしている。

又、PPAR α のノックアウトマウスは加齢に伴い高中性脂肪血症及び低血糖症を呈し、さらに白色脂肪細胞の増加を主とした肥満になる事が報告されており(*J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 29577, *J. Clin. Invest.*, 1998, 102, 1083, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1999, 96, 7473)、PPAR α が血中脂質(コレステロール及び中性脂質)や血中グルコースの恒常性及びエネルギーバランスの調節において重要な役割を果たしている事が強く示唆されている。

ところで、従来より高脂血症治療薬、特に高トリグリセライド血症治療薬としてフィブレート系薬剤が汎用されているが、このフィブレート系薬剤の作用機作としてPPAR α の活性化が報告されている(*J. Lipid. Res.*, 1996, 37, 907)。更にフィブレート系薬剤がインスリン抵抗性モデル動物において体重や脂肪組織重量の増加抑制、更には低下した耐糖能を正常化させる事が報告されており(*J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 16638, *Biochem. Biophys. Res. Commn.*, 2000, 271, 445)、PPAR α がインスリン抵抗性の改善にも関与している事が示されている。

しかしフィブレート系薬剤の示すPPAR α 活性化作用は弱く、効力の面で決して満足のいくものではない。またフィブレート系薬剤に関しては胃腸障害、発疹、頭痛、肝機能障害、腎機能障害や胆石等の種々の副作用が報告されていて、その原因としてフィブレート系薬物の示す種々の非特異的な作用が原因と考えられており、特異的なメカニズムによる代謝性疾患治療薬の開発が望まれている。

そこでPPAR α という核内転写因子の脂質代謝調節機構に関する役割及び高脂血症や肥満症、糖尿病との病態との関わりを考えると、PPAR α 特にヒト型PPAR α リガンドとして直接結合してヒト型PPAR α を活性化しうる化合物を創製する事ができれば極めて特異的なメカ

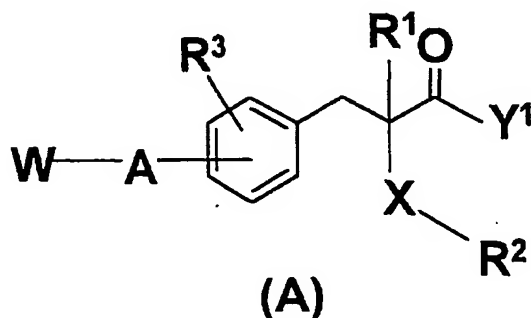
ニズムによる代謝性疾患治療薬としての医薬用途が期待される。

PPAR α のリガンドとして PPAR α に対する親和性を有する化合物にはアラキドン酸の代謝物である LTB $_4$ の他にシトクローム P-450 による酸化を介して生じる HETE(ヒドロキシエイコサテトラエン酸)群のエイコサノイド、特に 8-HETE、8-HEPE 等が報告されている(*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1997, 94, 312)。しかしこれらの内因性の不飽和脂肪酸誘導体は代謝的にも化学的にも不安定であり、医薬として供する事はできない。

一方、本発明の置換カルボン酸誘導体の類似構造化合物としては以下に示す化合物群等が報告されている。

公開特許公報 特開平 11-158144 号(エスエス製薬株式会社)に血糖低下作用及び脂質低下作用を有する α -置換フェニルプロピオン酸誘導体として

一般式(A)

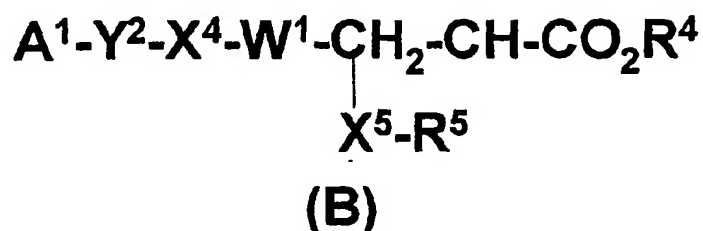


(式中、Wは(置換)ラクタム環を表し、Aはアルキレン基又はアルキレンオキシ基を表し、XはO、S、NH、CH $_2$ を表し、Y 1 はアミノ基、水酸基又はアルコキシ基を表し、R 1 はH又はアルキル基等を表し、R 2 はアルキル基又はフェニル基等を表し、R 3 はH、アルキル基又はアルコキシ基等を表す)で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物は連結部分のAにカルボニル基やアミド基を含まない点及び末端置換基であるWにラクタム環を含む点

で本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPA R α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

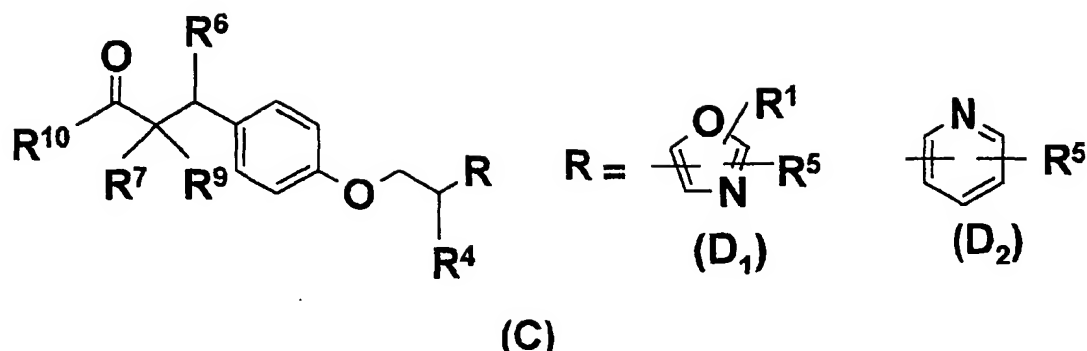
国際公開番号 W098/28254 号 (日本ケミファ株式会社) に血糖降下作用を有する化合物として
一般式 (B)



(式中、A¹ は置換基を有していても良いアリール基又は複素環基を表し、Y² は炭素数 1 から 5 のアルキレン鎖を表し、X⁴ は結合手、酸素原子又は硫黄原子を表し、W¹ は置換基を有していても良いナフタレン環、キノリン環、インドール環、ベンズイソキサゾール環又はベンゾ [b]チオフェン環を表し、R⁴ は水素原子又は炭素数 1 から 8 のアルキル基を表し、X⁵ は酸素原子又は硫黄原子を表し、そして R⁵ は置換基を有していても良い炭素数 1 から 8 のアルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す) で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物は連結部分の Y² 及び X⁴ にカルボニル基やアミド基を含まない点及びプロピオン酸の 3 位に結合する W¹ は複素環である点で本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

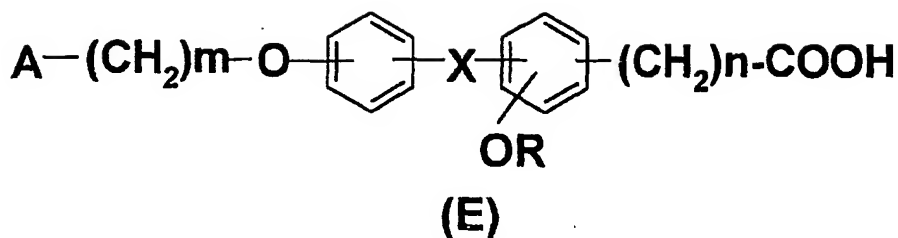
国際公開番号 W098/07699 号 (日本たばこ産業株式会社) に血糖降下作用及び脂質低下作用を有するプロピオン酸誘導体として
一般式 (C)



(式中、R は D_1 及び D_2 で示される置換基を表し、 R^1 は芳香族環、シクロアルキル基及び複素芳香族環を表し、 R^5 はアルキル基を表し、 R^4 は水素原子又はアルキル基を表し、 R^6 は水素原子又は R^9 と連結して二重結合を形成していても良く、 R^7 はカルボキシ基、アシル基、置換基を有していても良いアルコキシカルボニル基、アルキル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、 NHR^8 基及び OR^8 基を表し、 R^8 は置換基を有していても良いアシル基及びアルコキシカルボニル基を表し、 R^9 は水素原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基を表し、 R^{10} は水素原子、アミノ基、アルコキシ基、アルキル基、アリールオキシ基及びアラルキルオキシ基を表す)で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物もベンゼン環上の置換基が 1 位と 4 位の二置換体である点で本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

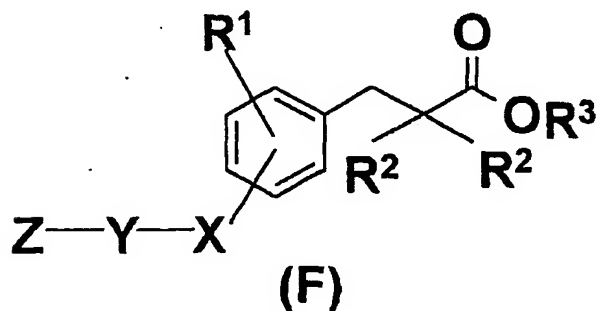
公開特許公報 昭 63-91354 号 (山之内製薬株式会社) にロイコトリエン受容体作動作用を有するカルボン酸誘導体として一般式 (E)



(式中、Aは水素原子またはフェニル基を表し、mは3から10の整数を表し、nは1から6の整数を表し、XはCONH基或いはNHCO基を表し、Rはカルボキシ低級アルキル基又はカルボキシ低級アルキルカルバモイル基(但し、Aがフェニル基の時はRはカルボキシ低級アルキルカルバモイル低級アルキル基である)を表す)で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物はプロピオン酸の2位に置換基を有さず、又R基部分には全てにカルボニル基が存在するので本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒトPPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

US5227490号(メルク株式会社)にフィブリノーゲン受容体拮抗作用を有するカルボン酸誘導体として一般式(F)



(式中、R¹は水素原子、C₁₋₆アルキル基、アリール C₄₋₁₀アルキル基、アリール基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシ C₀₋₆アルキル基、カルボキシ C₀₋₆アルコキシ基、ヒドロキシ C₁₋₆アルキル基、C₁₋₄

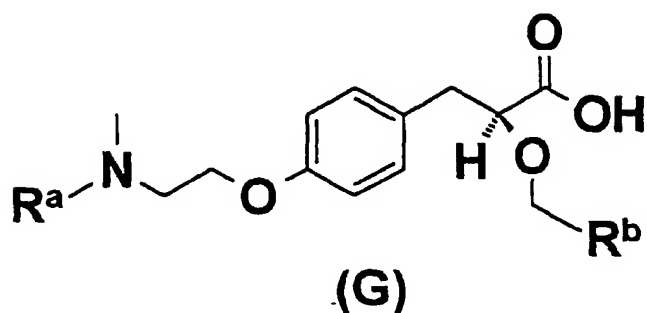
アルキルスルホニル C_{0-6} アルキル基、 C_{0-4} アルキルアミノ C_{0-6} アルキル基、アリール C_{0-10} アルキルアミノ C_{0-6} アルキル基、 C_{2-10} アシルアミノ C_{0-6} アルキル基、 C_{1-4} カルボアルコキシ C_{0-6} アルキル基又はハロゲン原子を表し、 R^2 は同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール C_{0-4} アルキル基、アリール C_{0-6} アルコキシ基、置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基を表し、 R^3 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基又はアリール C_{1-10} アルキル基を表し、 X は酸素原子、硫黄原子、 SO 基、 SO_2 基、 CO 基、 NR^4CO 基、 $CONR^4$ 基、 CH_2 基、 $CH=CH$ 基、 NR^4CS 基を表し、 Y は無置換又は置換基を有していても良い C_{1-10} アルキル基、 C_{4-8} シクロアルキル基、アリール基、 C_{0-3} アルキルアリール C_{0-3} アルキル基、 C_{0-3} アルキルアリール C_{0-3} アルキルカルボニル基、 C_{0-3} アルキルアリール C_{0-3} アルキルカルボキシアミド基、 C_{0-3} アルキルアリールオキシ C_{0-3} アルキル基、 $CONH$ 基、 $NHCO$ 基又は $(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n$ 基(但し、 Q は酸素又は硫黄から選ばれる 1 から 3 種類のヘテロ原子を含む C_{3-8} 員環複素環を表し、 m と n は 0 から 4 である)を表し、 Z は NR^4R^5 基(但し、 R^4 と R^5 は同一又は相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アリール C_{1-10} アルキル基でアルキル基は無置換又は C_{1-4} アルコキシ基、カルボキシ C_{0-6} アルキル基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子又は窒素、酸素及び硫黄より選択される 1-3 のヘテロ原子を含む 4-9 員環の単環又はビシクロ環で置換されていても良い)又は置換基を有していても良いグアニジノ基を表す)で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物は Z 基部分に全て置換基を有していても良いアミノ基を必ず含むアミノ酸誘導体である事から本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

PPAR α 作動作用を報告している特許に関しては、国際公開番号 WO

97/25042 号（スミスクラインビーチャム株式会社）に PPAR α 及び PPAR γ 作動作用を有する化合物として

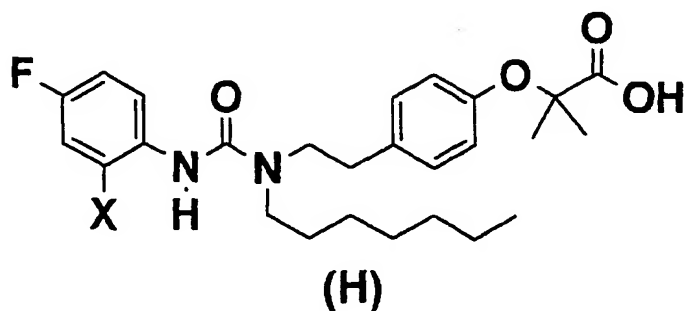
一般式 (G)



(式中、R^a は 2-ベンズオキサゾリル基又は 2-ピリジル基を表し、R^b はメトキシメチル基又はトリフルオロメチル基を表す)で表される化合物が報告されている。しかしながらこれらの化合物はベンゼン環上の置換基は 1 位及び 4 位の二置換誘導体である点で本発明の化合物とは構造が異なり、更にヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

国際公開番号 W097/36579（グラクソウェルカム株式会社）に PPAR α 作動作用を有する化合物として

一般式 (H)



(式中、Xは水素原子又はフッ素原子を表す)で表される化合物が報告されている。

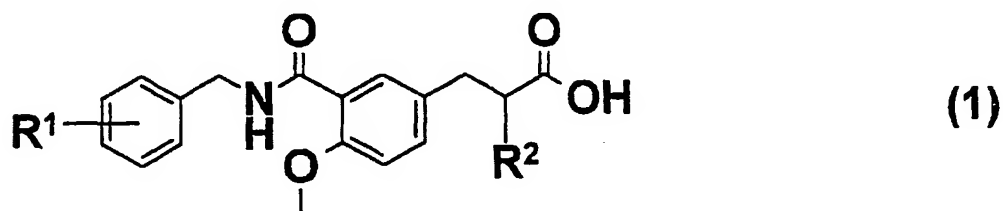
しかしながらこれらの化合物はフェノキシ酢酸誘導体であり、また

ベンゼン環上の置換基の位置関係は 1 位及び 4 位の二置換体である点で本発明の化合物とは構造が異なる。又 PPAR α の転写活性化作用も決して満足のいく強さではない。

食生活やライフスタイルの急激な変化に伴い虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患の頻度が増加し問題となっている。この動脈硬化性疾患の主たる危険因子として高脂血症、糖尿病、高血圧が考えられており、その病態にはインスリン抵抗性の存在が重要であるとされているが、その成因基盤として内臓脂肪の蓄積による肥満が深く関与している事が明らかとなっている。そこでこれらの疾患に対し総合的に有効でかつ安全性の高い代謝性疾患治療薬の開発が臨床上望まれている。

発明の開示

本発明者らは、代謝性疾患治療薬として有効性及び安全性の高い構造上新規な薬物の創製を目的としてかかるヒト PPAR α の特異的な役割に着目し、鋭意研究を重ねた結果下記一般式(1)で表される新規置換カルボン酸誘導体が優れたヒト PPAR α 結合活性並びに転写活性化作用を有する事を見出し本発明を完成した。即ち本発明は一般式(1)



[式中、R¹は水素原子、ハロゲン、水酸基、2-フェニルエチル基、2-フェニルエトキシ基、ヒドロキシフェノキシ基又はベンジルオキシフェノキシ基を表し、R²は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体又はそのエステル及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物に関する。

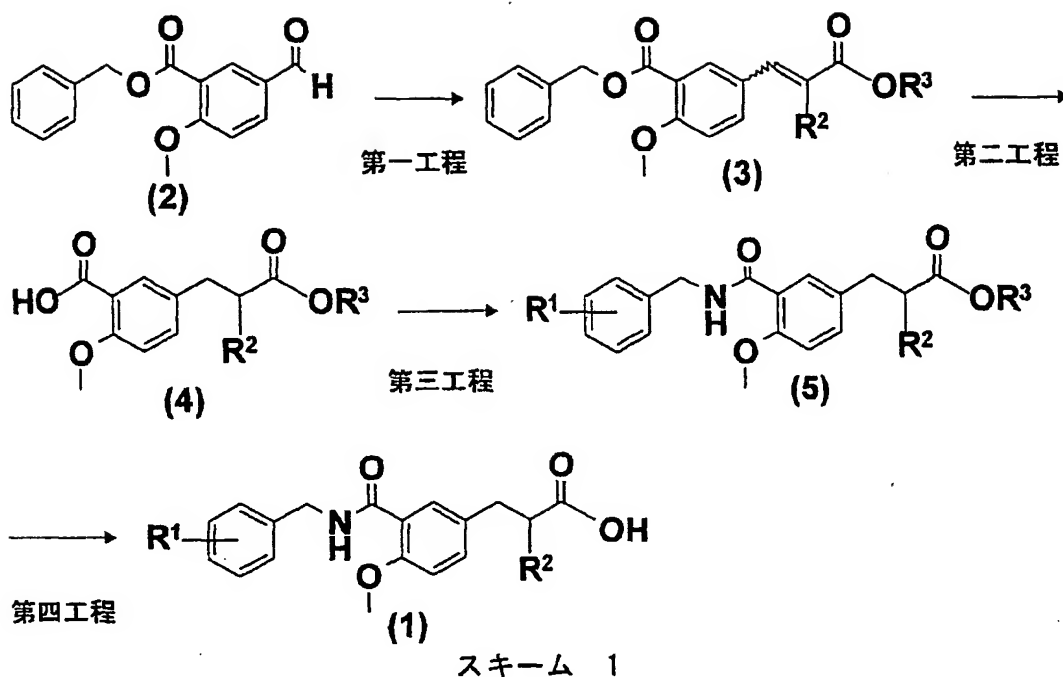
本発明における一般式(1)で表される化合物の塩類は慣用のものであって、金属塩例えばアルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など）、アルミニウム塩等薬理学的に許容しうる塩が挙げられる。

また、本発明における一般式(1)で表される化合物には、置換カルボン酸部分に基づく光学異性体が含まれる事がある。また一般式(1)で表される化合物の合成の過程で得られる化合物の中には幾何異性体の混合物が含まれる場合がある。そのような異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものである。

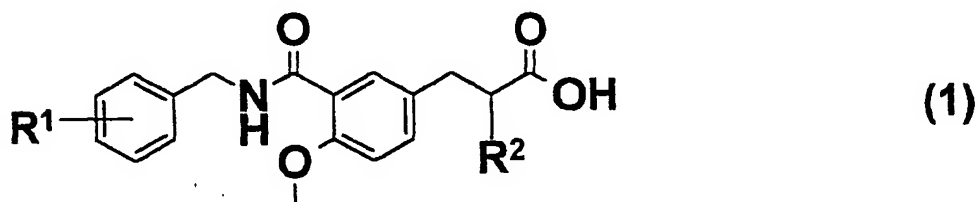
各光学異性体は立体選択的な合成法により製造する事ができる。またそれらは光学活性なアルコール誘導体や光学活性なオキサゾリジノン誘導体と反応させて得られるジアステレオマリックなエステル誘導体やオキサゾリジノン誘導体を分別結晶又はクロマトグラフィーの手法により分離した後加水分解する事により製造する事もできる。さらにそれらはキラル支持体を使用するクロマトグラフィーの手法により製造する事もできる。

本発明の一般式(1)において、「炭素数1から4の低級アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の直鎖もしくは分岐した炭素数1から4のものが挙げられる。

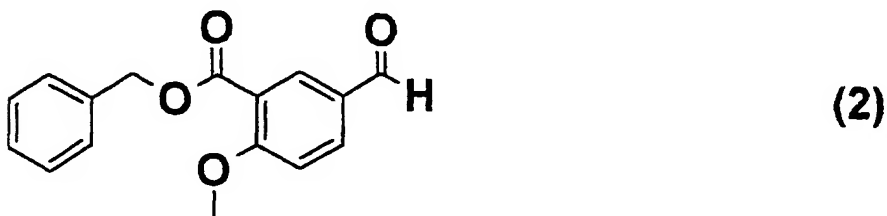
上記一般式(1)である化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 1)。



すなわち、一般式(1)



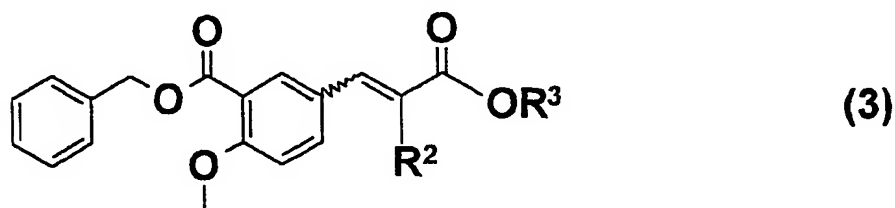
[式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、水酸基、2-フェニルエチル基又は2-フェニルエトキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体又はそのエステル及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物は 2-メトキシ-5-ホルミル安息香酸ベンジルエステル(2)



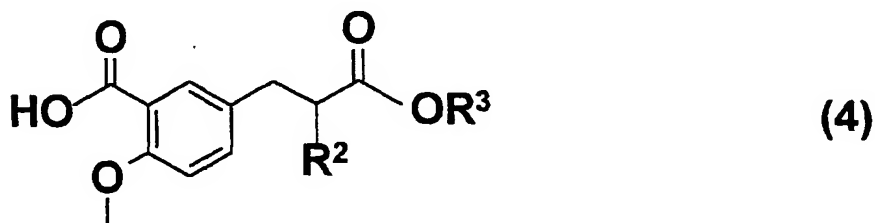
と一般式(6)



[式中、 R^2 は前述の通りであり、 R^3 は炭素数1から4の低級アルキル基であり、 X は PPh_3 基または $\text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ 基を表す] で表される化合物を塩基存在下作用させる(Wittig反応又は Horner-Emmons 反応; 第一工程) 事により合成される一般式(3)



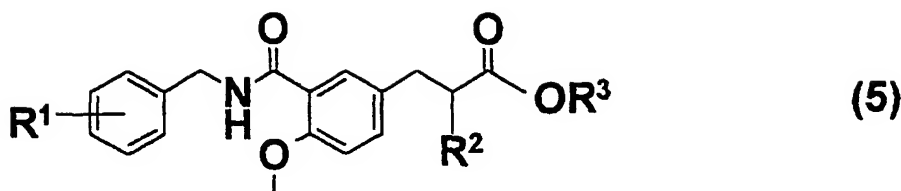
[式中、 R^2, R^3 は前述の通り] で表される化合物を還元及び水素化分解する(第二工程) 事により得られる一般式(4)



[式中、 R^2, R^3 は前述の通り] で表される化合物に一般式(7)



[式中、 R^1 は前述の通り] で表される化合物を反応させ(第三工程)、得られた一般式(5)



〔式中、 R^1, R^2, R^3 は前述の通り〕で表される化合物の COOR^3 部位を加水分解する（第四工程）事により製造する事ができる。

第一工程の Wittig 反応又は Horner-Emmons 反応はテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチルリチウムのような有機金属化合物、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、ナトリウムメトキシドやカリウム *t*-ブトキシドのような金属アルコキシドを用いる事ができる。反応温度としては -20°C から 150°C にて、好適には 0°C から 50°C にて実施する事ができる。

第二工程の還元反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1kPa から 491 kPa で実施する事ができる。反応温度としては 0°C から 100°C にて、好適には室温から 80°C にて実施する事ができる。

第三工程の縮合反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。反応性誘導体を用いた反応の場合には、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、

炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

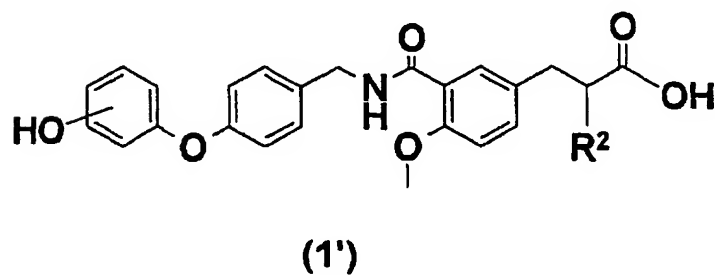
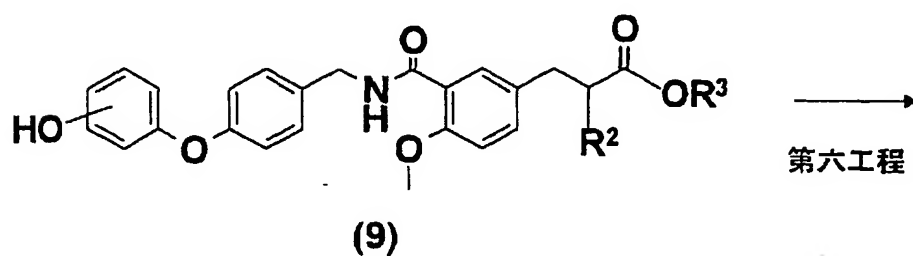
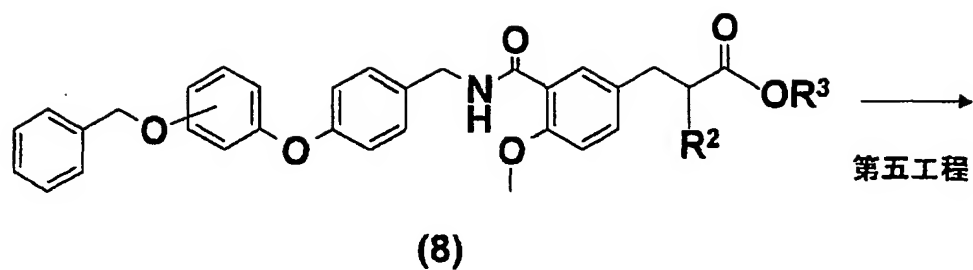
カルボン酸体のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

第四工程の加水分解反応はアルカリ性条件下で行う事ができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が用いられる。反応温度としては 0℃から 80℃にて、好適には室温から 60℃にて実施する事ができる。

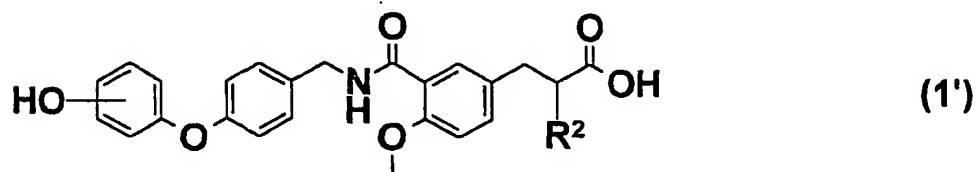
上記一般式(1)である化合物の内、 R^1 がヒドロキシフェノキシ基である一般式(1')で表される化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 2)。

15

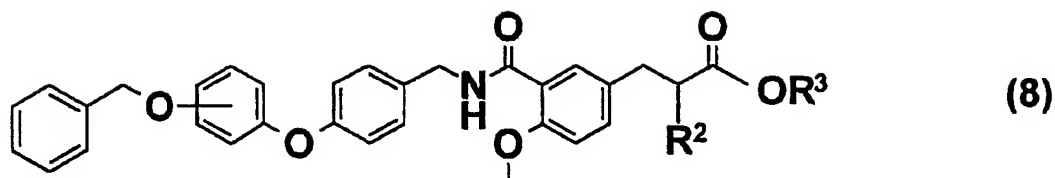


スキーム 2

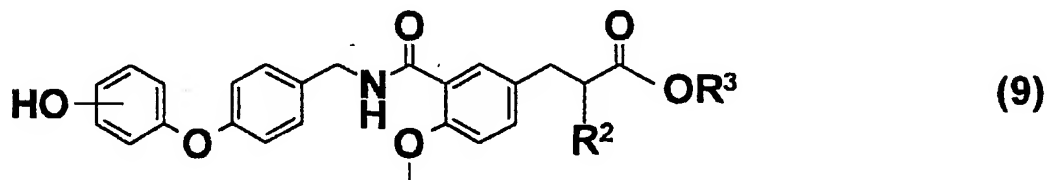
すなわち、一般式(1')



[式中、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体又はそのエステル及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物は一般式(8)



[式中、R²は前述の通りであり、R³は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される化合物を還元する事(第五工程)により得られる一般式(9)



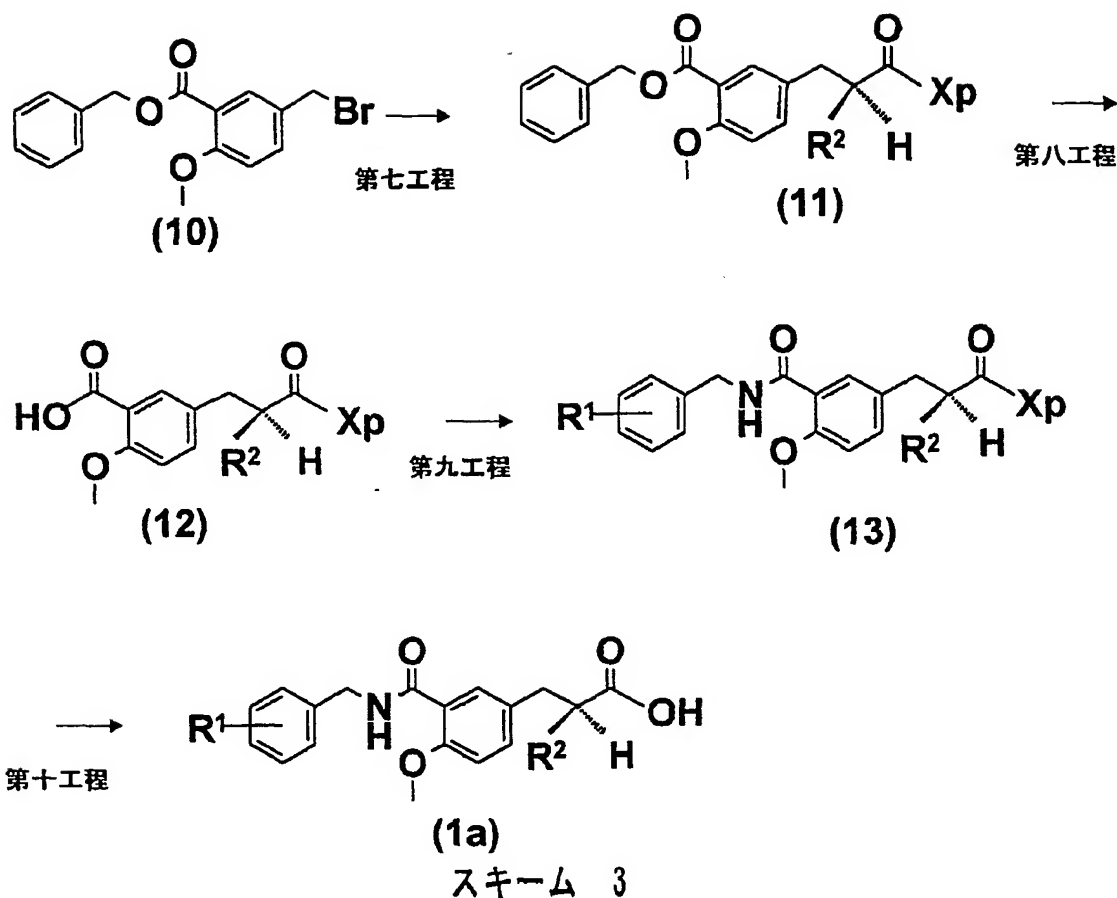
[式中、R²及びR³は前述の通り]で表される化合物のCOOR³部位を加水分解する(第六工程)事により製造する事ができる。

第五工程の還元反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1kPa から 491 kPa で実施する事ができる。反応温度としては 0℃から 100℃にて、好適には室温から 80℃にて実施する事ができる。

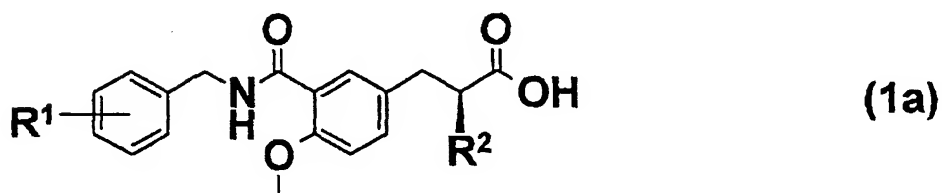
第六工程の加水分解反応はアルカリ性条件下で行う事ができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が用いられる。反応温度としては 0℃から 80℃にて、好適には室温から 60℃にて実施する事ができる。

また上記一般式(1a)である光学活性な化合物は例えば以下の方法によって製造することができる(スキーム 3)。

17



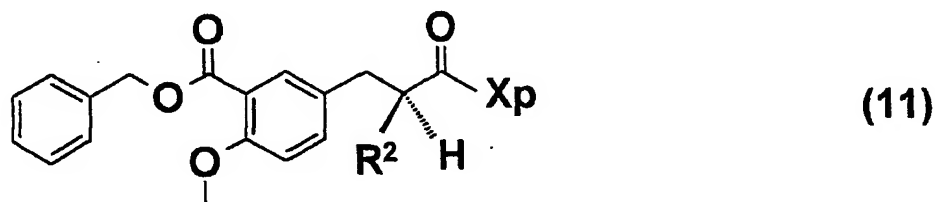
すなわち、一般式(1a)



[式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、水酸基、2-フェニルエチル基、2-フェニルエトキシ基、ヒドロキシフェノキシ基又はベンジルオキシフェノキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される光学活性な置換カルボン酸誘導体は 5-ブロモメチル-2-メトキシ安息香酸ベンジルエステル(10)に一般式(14)



[式中、 R^2 は前述の通りであり、Xp は (*R*)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、(*R*)-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、(*R*)-4-フェニル-2-オキサゾリジノン-3-イル基等の絶対配置が (*R*) のキラルオキサゾリジノンやキラルイミダゾリジノン、キラル環状ラクタム又はキラルスルタム等を表す] で表される化合物を塩基存在下作用させる (第七工程) 事により合成される一般式 (11)



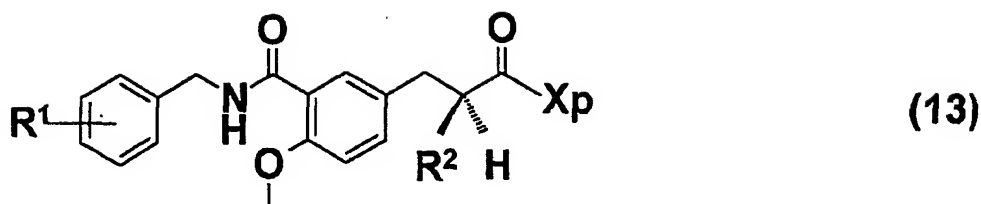
[式中、 R^2 及び Xp は前述の通り] で表される化合物の水素化分解 (第八工程) により得られる一般式 (12)



[式中、 R^2 及び Xp は前述の通り] で表される化合物に一般式 (7)



[式中、 R^1 は前述の通り] で表される化合物を反応させ (第九工程)、得られた一般式 (13)



[式中、 R^1 , R^2 及び Xp は前述の通り]で表される化合物の $COXp$ 部位を加水分解する（第十工程）事により製造する事ができる。

第七工程の反応はテトラヒドロフランやジエチルエーテル、ヘキサン等の溶媒中塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチルリチウムのような有機金属化合物、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドのような金属アミドを用いる事ができる。反応温度としては -100°C から室温にて、好適には -80°C から 0°C にて実施する事ができる。

第八工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1kPa から 491 kPa で実施する事ができる。反応温度としては 0°C から 100°C にて、好適には室温から 80°C にて実施する事ができる。

第九工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。

反応性誘導体を用いた反応の場合には、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下又は非存在下に実

施する事ができる。

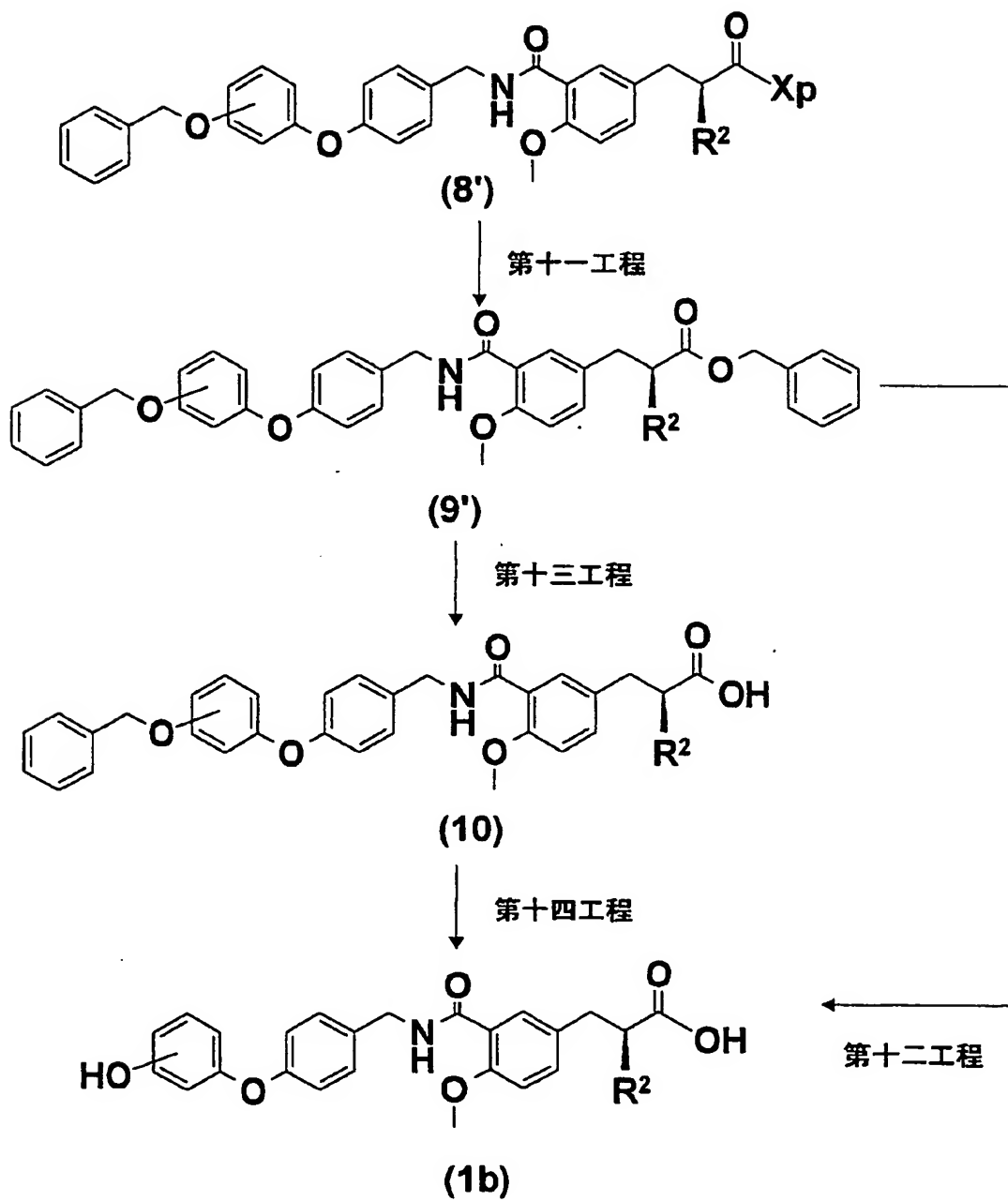
カルボン酸体のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

第十工程の反応はアルカリ性条件下で実施する事ができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムと過酸化水素の混合物等が用いられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

また上記一般式(1a)である光学活性な化合物の内、 R^1 がヒドロキシフェノキシ基である一般式(1b)で表される化合物は例えば以下の方法により製造することができる (スキーム 4)。

21

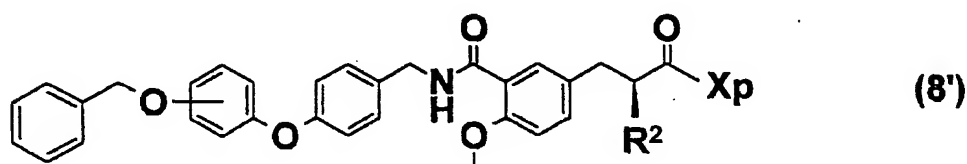


スキーム4

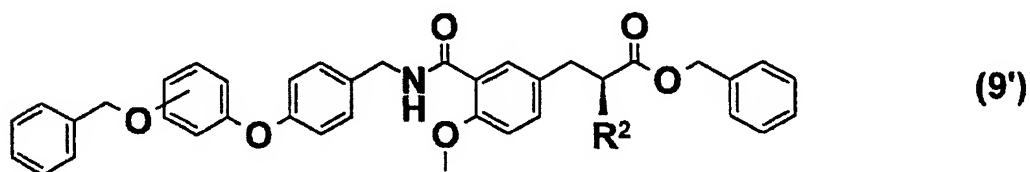
すなわち、一般式(1b)



[式中、 R^2 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物は一般式(8')



[式中、 R^2 は前述の通りであり、Xp は(*R*)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、(*R*)-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、(*R*)-4-フェニル-2-オキサゾリジノン-3-イル基等の絶対配置が(*R*)のキラルオキサゾリジノンやキラルイミダゾリジノン、キラル環状ラクタム又はキラルスルタム等を表す]で表される化合物にベンジルリチウムを作用させる事(第十一工程)により得られる一般式(9')



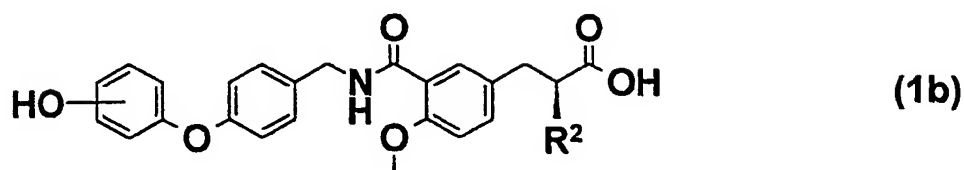
[式中、 R^2 は前述の通り]で表される化合物を水素化分解する(第十二工程)事により製造する事ができる。

第十一工程の反応はテトラヒドロフラン、塩化メチレン等の溶媒中にて実施する事ができる。反応温度としては-100℃から50℃にて、好適には-80℃から室温℃にて実施する事ができる。

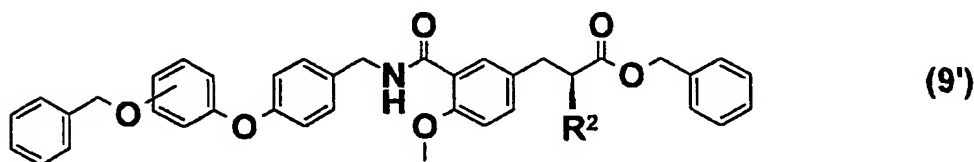
第十二工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1kPa から 491 kPa で実施する事がで

きる。反応温度としては 0℃ から 100℃ にて、好適には室温から 80℃ にて実施する事ができる。

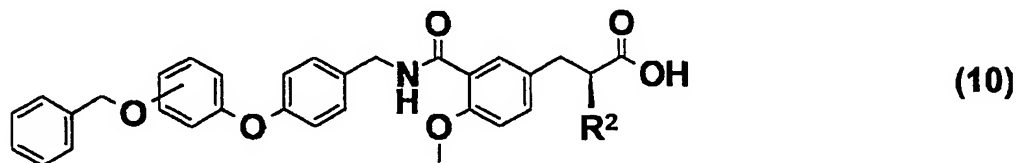
また一般式(1b)



[式中、 R^2 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物は一般式(9')



[式中、 R^2 は前述の通り]で表される化合物を加水分解(第十三工程)する事により得られる一般式(10)



[式中、 R^2 は前述の通り]で表される化合物を水素化分解する(第十四工程)事により製造する事もできる。

第十三工程の反応はアルカリ性条件下で実施する事ができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムと過酸化水素の混合物等が用いられる。反応温度としては -20℃ から 100℃ にて、好適には 0℃ から 50℃ にて実施する事ができる。

第十四工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸

化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1kPa から 491 kPa で実施する事ができる。反応温度としては 0℃ から 100℃ にて、好適には室温から 80℃ にて実施する事ができる。

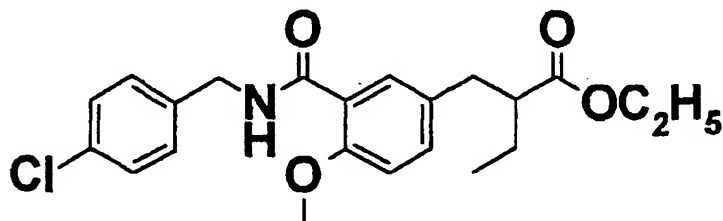
本発明の新規化合物の投与形態としては、経口投与のための固体組成物、液体組成物及びその他の組成物及び非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等を挙げる事ができる。経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。経口投与のための液体組成物は薬剂的に許容される乳濁剤、シロップ剤等が含まれる。経口投与のためのその他の組成物としてはスプレー剤が含まれる。また非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性または非水溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤等が含まれる。

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。

(実施例 1)

2-[[3-[*N*-[(4-クロロフェニル)メチル]カルバモイル]-4-メトキシフェニル]メチル]酪酸エチル



3-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-エチルプロピオン酸エ

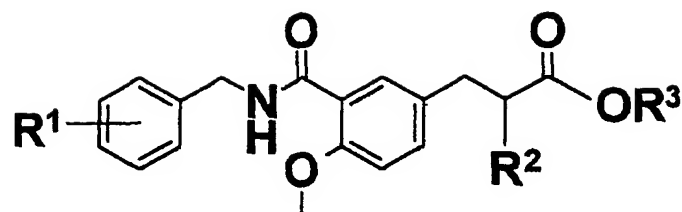
チル(特願 2000-157600; 392mg, 1.40mmol)、4-クロロベンジルアミン(297mg, 2.10mmol)、トリエチルアミン(684 μ L, 4.90mmol)と脱水塩化メチレン 10mL を混合し、氷冷攪拌下 2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウムクロライド(355mg, 2.10mmol)を脱水ジクロロメタン 10mL に溶かし滴下した。次に氷冷下 30 分、室温にて 6 時間攪拌後反応液を 10%クエン酸水溶液、0.5mol/L 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して 509mg(90%)の表題化合物を無色粉末として得た。

質量分析値 m/z 403(M^+);

(実施例 2-10)

実施例 1 と同様にして表 1 に示す化合物を合成した。

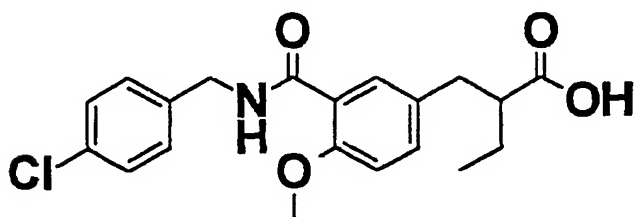
(表 1)



実施例	R ¹	R ²	R ³	質量分析値 (m/z)
2	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	369 (M ⁺)
3	4-F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	387 (M ⁺)
4	4-PhCH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	473 (M ⁺)
5	4-PhCH ₂ CH ₂	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	487 (M ⁺)
6	4-PhCH ₂ CH ₂ O	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	489 (M ⁺)
7	4-PhCH ₂ CH ₂ O	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	503 (M ⁺)
8	2-PhCH ₂ OPhO	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	581 (M ⁺)
9	4-PhCH ₂ OPhO	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	567 (M ⁺)
10	4-PhCH ₂ OPhO	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	581 (M ⁺)

(実施例 11)

2-[[3-[*N*-[(4-クロロフェニル)メチル]カルバモイル]-4-メトキシフェニル]メチル]酪酸



2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[*N*-[(4-クロロフェニル)メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸エチル(509mg, 1.27mmol)、2mol/

L 水酸化ナトリウム水溶液 5mL 及びメタノール 30mL と混合し、60℃で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を 2mol/L 塩酸で酸性とした。生じた沈殿を n-ヘキサンと酢酸エチルとの混合溶媒にて再結晶し、379mg(80%)の表題化合物を無色粉末として得た。

融点 138-140℃;

質量分析値 m/z 375(M^+);

元素分析値 $C_{20}H_{22}ClNO_4$ (375.85):

計算値 C, 63.91; H, 5.90; N, 3.73.

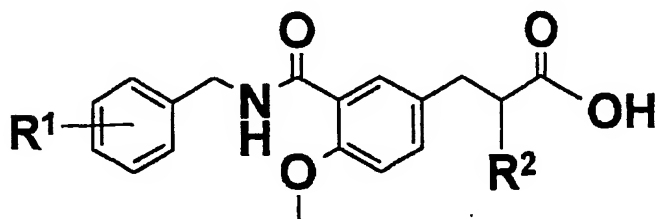
実測値 C, 60.72; H, 5.25; N, 3.53.;

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.56-1.69 (2H, m), 2.61-2.64 (1H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 13.7, 8.3$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 13.7, 8.3$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.63 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.27-7.32 (5H, m), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.23 (1H, t, $J = 5.9$ Hz).

(実施例 12-20)

実施例 11 と同様にして表 2 の化合物を得た。

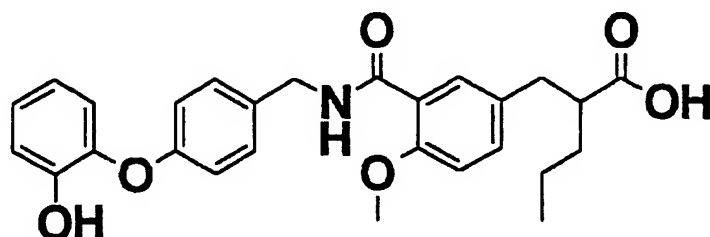
(表 2)



実施例	R ¹	R ³	融点(°C)	示性式	元素分析(%)
12	H	C ₂ H ₅	116-117	C ₂₀ H ₂₃ NO ₄ · 1/2H ₂ O	計算値;C68.55,H6.90,N4.00 実測値;C68.77,H6.69,N4.14
13	4-F	C ₂ H ₅	148-149	C ₂₀ H ₂₂ FNO ₄	計算値;C66.84,H6.17,N3.90 実測値;C66.57,H6.17,N3.97
14	4-Ph CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅	129-130	C ₂₈ H ₃₁ NO ₄	計算値;C75.48,H7.01,N3.14 実測値;C75.33,H7.08,N3.19
15	4-Ph CH ₂ CH ₂	n-C ₃ H ₇	98-99	C ₂₉ H ₃₃ NO ₄	計算値;C75.79,H7.24,N3.05 実測値;C75.58,H7.34,N3.03
16	4-Ph CH ₂ CH ₂ O	C ₂ H ₅	117-118	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅	計算値;C72.86,H6.77,N3.03 実測値;C72.71,H6.84,N3.05
17	4-Ph CH ₂ CH ₂ O	n-C ₃ H ₇	125-126	C ₂₉ H ₃₃ NO ₅	計算値;C73.24,H6.99,N2.95 実測値;C73.00,H7.01,N2.90
18	2-Ph CH ₂ OPhO	n-C ₃ H ₇	Foam	C ₃₄ H ₃₅ NO ₆	計算値;C73.76,H6.37,N2.53 実測値;C73.35,H6.44,N2.59
19	4-Ph CH ₂ OPhO	C ₂ H ₅	121-123	C ₃₃ H ₃₃ NO ₆	計算値;C73.45,H6.16,N2.60 実測値;C73.18,H6.15,N2.67
20	4-Ph CH ₂ OPhO	n-C ₃ H ₇	129-131	C ₃₄ H ₃₅ NO ₆ · 1/5H ₂ O	計算値;C73.28,H6.40,N2.51 実測値;C73.34,H6.41,N2.60

(実施例 21)

2-[[[3-[N-[[4-(2-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモ
イル]-4-メトキシフェニル]メチル]吉草酸



2-[[3-(*N*-[[4-[2-(フェニルメトキシ)フェノキシ]フェニル]メチル]カルバモイル)-4-メトキシフェニル]メチル]吉草酸(実施例 18; 353mg, 0.638mmol)、10%パラジウム担持活性炭 40mg とエタノール 6 mL を混合し、室温にて 2.5 時間接触還元を行った。反応終了後触媒を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン:酢酸エチル=1:1v/v)にて精製し、268mg(91%)の表題化合物を無色アモルファスとして得た。

質量分析値 m/z 463(M^+);

元素分析値 $C_{27}H_{29}NO_6 \cdot 1/5H_2O$ (467.13):

計算値 C, 69.42; H, 6.34; N, 3.00.

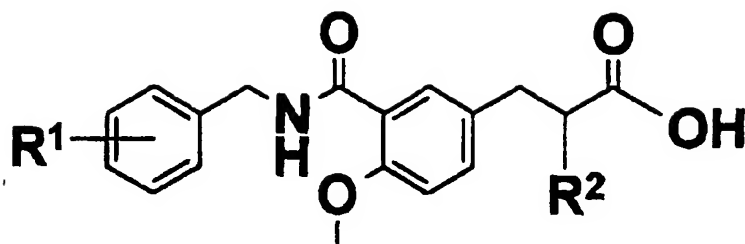
実測値 C, 69.32; H, 6.31; N, 3.02.;

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.30-1.52 (3H, m), 1.61-1.70 (1H, m), 2.65-2.72 (1H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 13.7, 6.3$ Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 13.7, 8.3$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.64 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.81-6.89 (3H, m), 6.98 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.01-7.06 (2H, m), 7.27 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 5.9$ Hz).

(実施例 22-23)

実施例 21 と同様にして表 3 の化合物を得た。

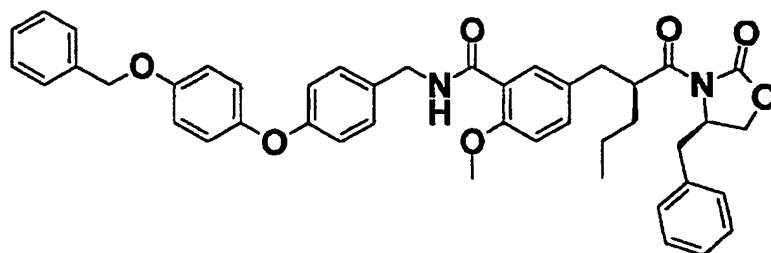
(表 3)



No.	R ¹	R ²	融点(°C)	示性式	元素分析(%)
22	4-HOPhO	C ₂ H ₅	form	C ₂₆ H ₂₇ NO ₆ · 1/4H ₂ O	計算値;C68.78,H6.11,N3.09 実測値;C68.58,H6.13,N3.09
23	4-HOPhO	<i>n</i> -C ₃ H ₇	form	C ₂₇ H ₂₉ NO ₆ · 1/5H ₂ O	計算値;C69.42,H6.34,N3.00 実測値;C69.49,H6.35,N2.97

(実施例 24)

[3(2*S*),4*R*]-3-[2-*n*-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[*N*-[4-(4-ベンジル
オキシフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピ
オニル-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン



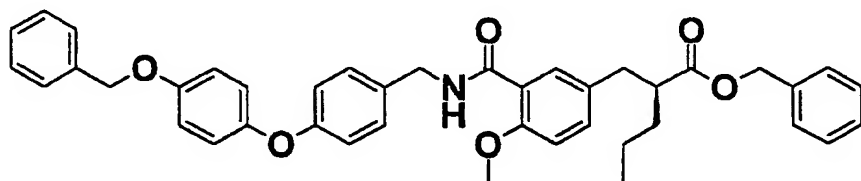
[5(2*S*,4'*R*)]-2-メトキシ-5-((2-(2-オキソ-4-ベンジルオキサゾリジン-3-イル)カルボニル)ペンチル)安息香酸(特願 2000-157600; 2.00g, 4.70mmol)を塩化メチレン 20mL に溶かし氷冷した。次にトリエチルアミン(685μL, 4.94mmol)及びクロロ炭酸エチル(472μL, 4.94mmol)を滴下した。0°Cで 15 分攪拌後 4-(4-ベンジルオキシフェノ

キシ)ベンジルアミン(1.72g, 5.64mmol)を塩化メチレン 12mL に懸濁させ滴下した。次に 0°C で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液は 5%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン：酢酸エチル=1:1v/v)にて精製し、2.83g(84%)の目的化合物を無色アモルファスとして得た。

質量分析値 m/z 712(M^+).

(実施例 25)

-2-[[3-[*N*-[[4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]フェニル]メチル]カルバモイル]-4-メトキシフェニル]メチル]吉草酸 ベンジルエステル



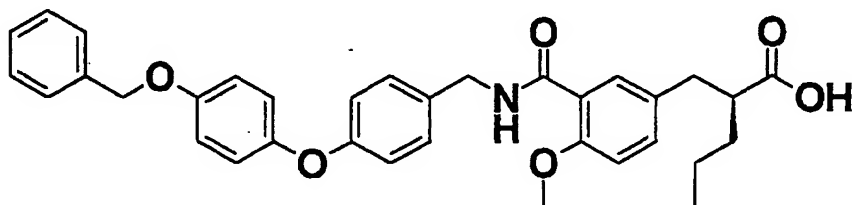
ベンジルアルコール(435mg, 4.02mmol)を脱水テトラヒドロフラン 14mL に溶かし、アルゴン雰囲気下-78°Cに冷却した。次に 1.5mol/L*n*-ブチルリチウム(2.68mL, 4.02mmol)を滴下し同温度で 30 分攪拌した。次に[3(2*S*),4*R*]-3-(2-*n*-プロピル-3-(4-メトキシ-3-(*N*-((4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)フェニル)メチル)カルバモイル)フェニル)プロピオニル)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(2.83g, 3.97mmol)を脱水テトラヒドロフラン 14mL に溶かし滴下した。0°Cにまで昇温した後テトラヒドロフランを留去し、残留物を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶

出液 *n*-ヘキサン：酢酸エチル=2:1v/v)にて精製し、2.31g(90%)の目的化合物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 643(M^+).

(実施例 26)

-2-[[3-[*N*-[[4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]フェニル]メチル]カルバモイル]-4-メトキシフェニル]メチル]吉草酸



(*S*)-2-[[3-[*N*-[[4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]フェニル]メチル]カルバモイル]-4-メトキシフェニル]メチル]吉草酸
ベンジルエステル(1.10g, 1.71mmol)、メタノール 7.5mL 及び 10%水酸化ナトリウム水溶液 7.5mL を混合し 4 時間加熱還流した。放冷後 5%塩酸にて反応液を酸性とし、水中に注いで酢酸エチル抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン：酢酸エチル=1:1v/v 次いで酢酸エチル)にて精製し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルとの混合溶媒で再結晶し、834mg(88%)の目的化合物を無色針状物として得た。

融点 121–123°C;

質量分析値 m/z 553(M^+);

元素分析値 $C_{34}H_{35}NO_6$ (553.64):

計算値 C, 73.76; H, 6.37; N, 2.53.

実測値 C, 73.67; H, 6.34; N, 2.56.;

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.31–1.50

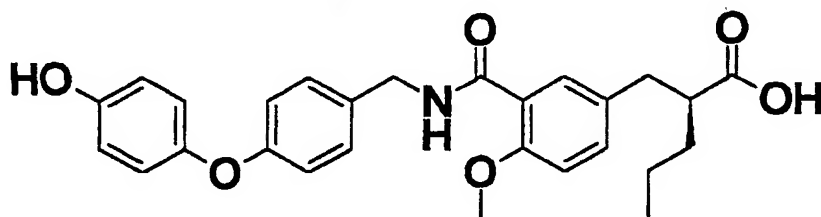
(3H, m), 1.61-1.65 (1H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 2.95 (1H, dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.62 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.04 (2H, s), 6.86-6.98 (7H, m), 7.25-7.44 (8H, m), 8.07 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.20 (1H, t, $J = 5.4$ Hz).

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} +20^\circ$ (C 0.8, MeCN);

光学純度 91% e.e. (CHIRAL PAK OJ, 0.0046×0.25 m, 溶出液; *n*-ヘキサン: イソプロパノール: トリフルオロ酢酸 = 80:20:0.2, 検出波長; 254 nm, カラム温度; 40°C , 流速; 1.00 mL/min).

(実施例 27)

(S)-2-[[3-[N-[[4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル] メチル] カルバモイル] -4-メトキシフェニル] メチル] 吉草酸



(S)-2-((3-(N-((4-(4-(フェニルメトキシ)フェノキシ)フェニル)メチル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)メチル)吉草酸 ベンジルエステル (1.21 g, 1.88 mmol) と酢酸エチル 12 mL を混合しアルゴン置換後 10%パラジウム担持活性炭 60 mg を加え 16 時間 294 kPa の水素圧で水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2 v/v 次いで酢酸エチル)にて精製し 546 mg (63%) の目的化合物を無色アモルファスとして得た。

質量分析値 m/z 463 (M^+);

元素分析値 $C_{27}H_{29}NO_6 \cdot 1/10H_2O$ (465.32):

計算値 C, 69.69; H, 6.33; N, 3.01.

実測値 C, 69.61; H, 6.40; N, 3.09.;

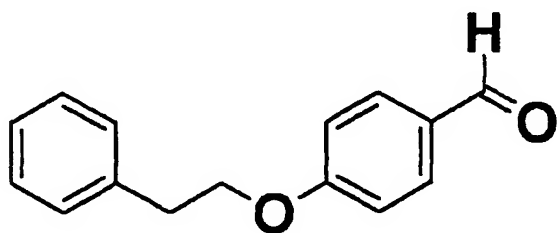
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.28-1.51 (3H, m), 1.59-1.67 (1H, m), 2.66-2.71 (1H, m), 2.76 (1H, dd, $J = 13.7, 6.3$ Hz), 2.92 (1H, dd, $J = 13.7, 8.3$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.59-4.67 (2H, m), 6.75-6.89 (7H, m), 7.24-7.28 (3H, m), 8.05 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.29 (1H, t, $J = 5.9$ Hz).

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} +29^\circ$ (C 1.2, MeCN);

光学純度 96% e.e. (CHIRAL PAK OJ, $0.0046 \times 0.25\text{m}$, 溶出液; n -ヘキサン: イソプロパノール: トリフルオロ酢酸 = 80:20:0.2, 検出波長; 254nm, カラム温度; 40°C , 流速; 1.00mL/min).

(参考例 1)

4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒド

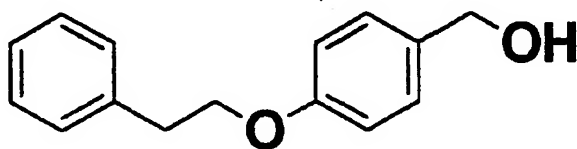


フェネチルアルコール(2.44g, 20.0mmol)、4-ヒドロキシベンズアルデヒド(2.44g, 20.0mmol)、トリフェニルホスフィン(6.30g, 24.0mmol)の脱水テトラヒドロフラン溶液 100mL にアルゴン雰囲気下、氷冷攪拌下アゾジカルボン酸ジエチルの 40%トルエン溶液(10.9mL, 24.0mmol)を加えた。 0°C にて 1 時間攪拌後 3 日間放置した。反応液を濃縮し、残留物にベンゼン 10mL を加え析出した結晶を濾取し、ベンゼンにて洗浄した。濾液を濃縮し残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n -ヘキサン:塩化メチレン=2:1v/v)にて精製し 3.25g(72%)の目的化合物を淡桃色油状物として得た。

質量分析値 m/z 226(M^+).

(参考例 2)

4-(2-フェニルエトキシ)ベンジルアルコール

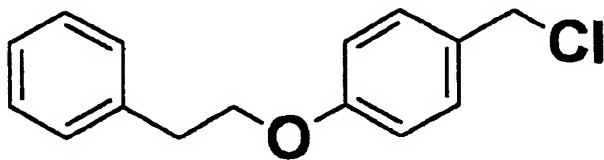


4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒド(3.25g, 14.4mmol)とメタノール 100mL を混合し氷冷攪拌下水素化ホウ素ナトリウム(545 mg, 14.4mmol)を少しずつ加えた。室温で 5 時間攪拌後反応液を濃縮し、残留物にエーテル 150mL を加え 1mol/L 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1v/v)にて精製し 1.01g(31%)の目的化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 228(M^+).

(参考例 3)

2-(4-クロロメチルフェノキシ)エチルベンゼン

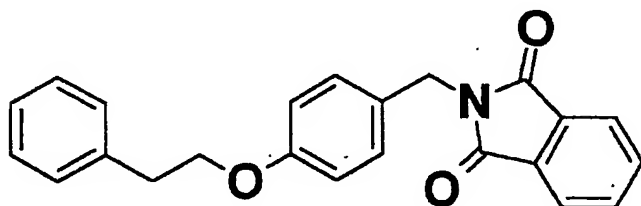


4-(2-フェニルエトキシ)ベンジルアルコール(1.00g, 4.38mmol)と塩化メチレン 30mL を混合し氷冷攪拌下塩化チオニル(0.48ml, 6.58mmol)をゆっくり滴下した。0℃で 2 時間、室温で 1 時間攪拌後反

応液を濃縮し、1.08g(100%)の目的化合物を赤褐色油状物として得た。
質量分析値 m/z 246(M^+).

(参考例 4)

N-[4-(2-フェニル)エトキシ]ベンジルフタルイミド

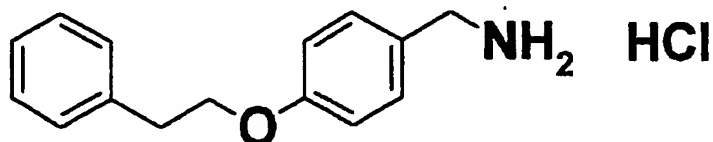


2-(4-クロロメチルフエノキシ)エチルベンゼン(1.08g, 4.38mmol)、フタルイミドカリウム(850mg, 4.59mmol)及び *N,N*-ジメチルホルムアミド 40mL を混合し 60°C で 5 時間加熱攪拌した。放冷後氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をエーテルに懸濁させ結晶を濾過乾燥し、1.27g(81%)の目的化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 357(M^+).

(参考例 5)

[4-(2-フェニル)エトキシ]ベンジルアミン 塩酸塩



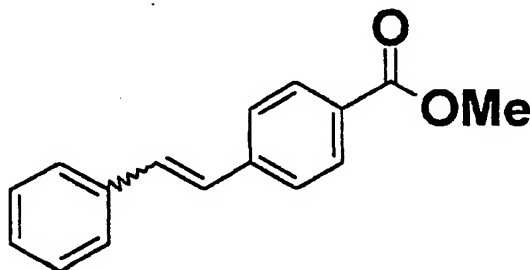
N-[4-(2-フェニル)エトキシ]ベンジルフタルイミド(1.27g, 3.55 mmol)のエタノール 30ml 懸濁液にヒドラジン水和物(420 μ L, 7.22m

mol)を加え4時間加熱還流した。放冷後6mol/L塩酸50mLを加え室温にて1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し濾液を濃縮した。残留物に2mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えエーテルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶かし氷冷攪拌下3mol/L酢酸エチル-塩酸を加え酸性とし析出した結晶を濾過し酢酸エチルで洗浄後乾燥して774mg(83%)の目的化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 227(遊離塩基として M^+)。

(参考例6)

[4-(2-フェニル)エチリデン]安息香酸メチル

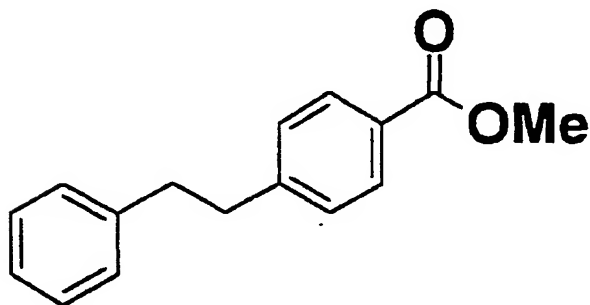


ベンジルトリフェニルホスホニウムクロライド(8.17g, 21.0mmol)の脱水テトラヒドロフラン60ml懸濁液にアルゴン雰囲気下氷冷攪拌下 *t*-ブトキシドカリウム(2.57g, 21.0mmol)を加え0°Cで30分攪拌した。次に4-ホルミル安息香酸メチル(3.28g, 20.0mmol)を脱水テトラヒドロフラン30mLに溶かし滴下した。室温で4時間攪拌後反応液を氷水中に注ぎエーテル抽出した。抽出液は水、1mol/L塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 塩化メチレン)にて精製し4.28g(90%)の目的化合物を無色結晶として得た(幾何異性体の1:1混合物)。

質量分析値 m/z 238(M^+).

(参考例 7)

[4-(2-フェニル)エチル]安息香酸メチル

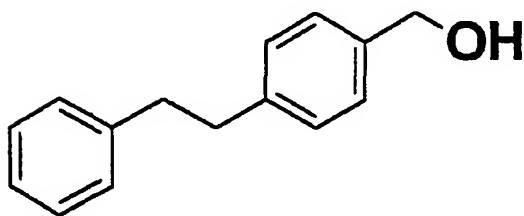


[4-(2-フェニル)エチリデン]安息香酸メチル(4.28g, 18.0mmol)の酢酸エチル 100mL 懸濁液に 10%パラジウム担持活性炭 400mg を加え、室温にて常圧下水素添加を行った。触媒を濾過し濾液を濃縮して 4.25g(98%)の目的化合物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 240(M^+).

<参考例 8>

[4-(2-フェニル)エチル]ベンジルアルコール



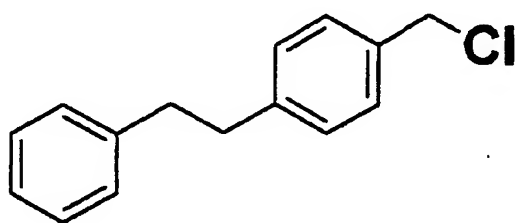
水素化リチウムアルミニウム(672mg, 17.7mmol)の脱水テトラヒドロフラン 70mL 懸濁液にアルゴン雰囲気下水冷攪拌下[4-(2-フェニル)エチル]安息香酸メチル(4.25g, 17.7mmol)の脱水テトラヒドロ

フラン 50mL 溶液を加え 6 時間加熱還流した。次に氷冷攪拌下 5.5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 2.5mL をゆっくり滴下し 0℃で 10 分攪拌後 1 時間加熱還流した。放冷後反応液をセライトを通して濾過し濾液を濃縮した。残留物をエーテル 200mL に溶かし水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して 3.76g(100%)の目的化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 212(M^+).

(参考例 9)

[4-(2-フェニル)エチル]ベンジルクロライド

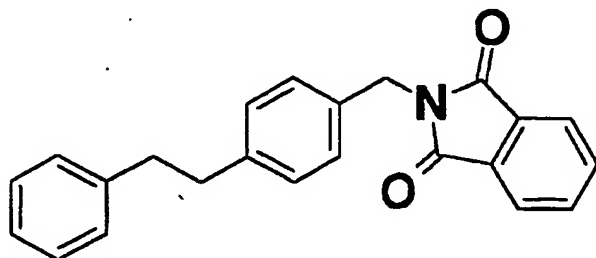


参考例 3 と同様にして、[4-(2-フェニル)エチル]ベンジルアルコール(3.75g, 17.7mmol)より 3.92g(96%)の目的化合物を淡褐色結晶として得た。

質量分析値 m/z 230(M^+).

(参考例 10)

N-[4-(2-フェニル)エチル]ベンジルフタリイミド

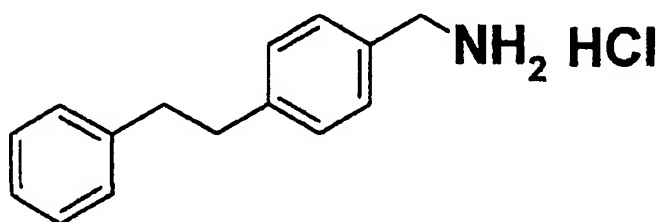


参考例 4 と同様にして、[4-(2-フェニル)エチル]ベンジルクロライド(3.92g, 17.0mmol)より 4.07g(70%)の目的化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 341(M^+).

(参考例 11)

N-[4-(2-フェニル)エチル]ベンジルアミン 塩酸塩



参考例 5 と同様にして、N-[4-(2-フェニル)エチル]ベンジルフルイミド(4.07g, 11.9mmol)より 2.63g(89%)の目的化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 211(遊離塩基として; M^+).

<生物活性>

(試験例 1)

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 α に対する転写活性化試験

10%脱脂牛血清を含むダルベッコ変法イーグル培地(FCS/DMEM)にて培養した CHO 細胞に、酵母の転写因子の DNA 結合領域とヒト型 PPAR α のリガンド結合領域 (*Biochemistry*, 1993, 32, 5598) との融合蛋白質を発現する受容体プラスミド及びそのレポータープラスミド (STRATAGENE 社)、及び内部標準用のウミシイタケルシフェラーゼプラスミド (PROMEGA 社) をリポフェクトアミンにて無血清状態にてコトランスフェクションした。その後 10%SFCS/DMEM 中で被検化合

物を添加して 24 時間後に両ルシフェラーゼ活性を測定し、内部標準により補正した。

結果を表 4 に示す。これらの結果より、本発明化合物はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 α に対して強力な転写活性化作用を有することが示された。

(表 4)

実施例	転写活性化作用	実施例	転写活性化作用
	EC ₅₀ (1X10 ⁻⁶ mol/L)		EC ₅₀ (1X10 ⁻⁶ mol/L)
11	3.0	17	2.7
12	2.3	19	9.4
14	0.94	20	5.8
15	5.6	22	2.8
16	0.46	23	4.4

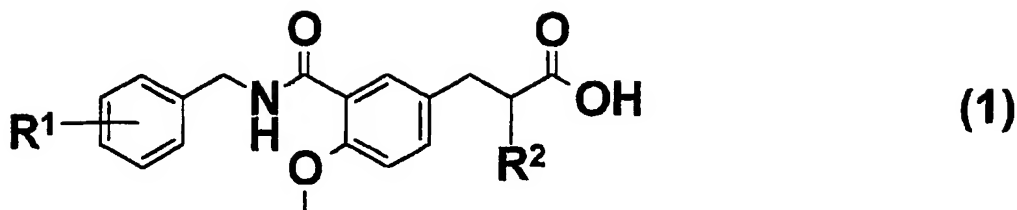
産業上利用可能性

上述の結果から、本発明の置換カルボン酸誘導体は優れた PPAR α 転写活性化作用を有する新規な化合物群である。

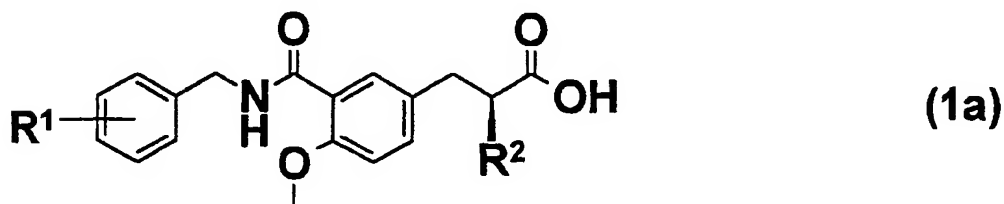
これら本発明の化合物では、PPAR α に対する強い作動活性を有する事から前述した脂質低下薬、特に肝臓における脂質の低下薬、動脈硬化の進展に対する抑制薬、抗肥満薬、糖尿病治療薬等の代謝性疾患治療薬として有効な化合物と言える。

請求の範囲

1. 一般式(1)



[式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、水酸基、2-フェニルエチル基、2-フェニルエトキシ基、ヒドロキシフェノキシ基又はベンジルオキシフェノキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体又はそのエステル及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

2. R^2 置換基の立体配置が一般式(1a)

[式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、水酸基、2-フェニルエチル基、2-フェニルエトキシ基、ヒドロキシフェノキシ基又はベンジルオキシフェノキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

3. R^1 がハロゲンである請求項1記載の置換カルボン酸誘導体又はそのエステル及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

4. R^1 が 2-フェニルエチル基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体又はそのエステル及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

5. R^1 が 2-フェニルエトキシ基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体又はそのエステル及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

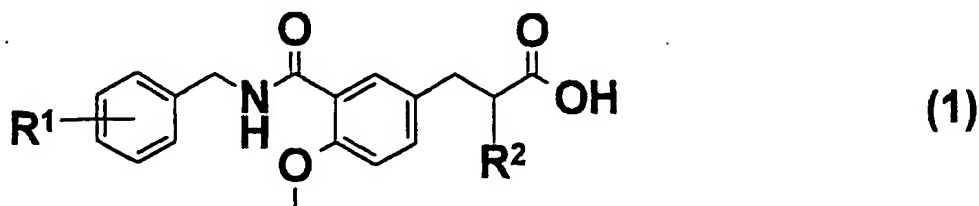
6. R^1 がベンジルオキシフェノキシ基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体又はそのエステル及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

7. R^1 がヒドロキシフェノキシ基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体又はそのエステル及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

8. R^2 がエチル基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体又はそのエステル及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

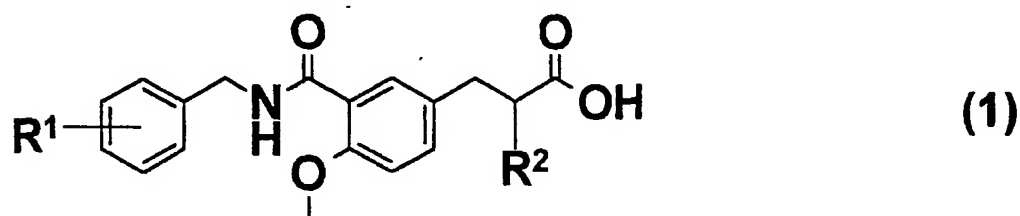
9. R^2 が *n*-プロピル基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体又はそのエステル及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

10. 一般式(1)



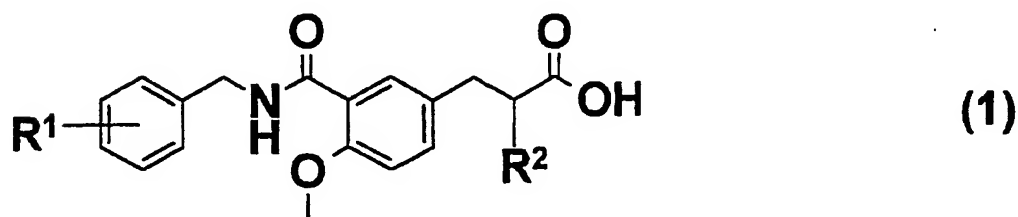
[式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、水酸基、2-フェニルエチル基、2-フェニルエトキシ基、ヒドロキシフェノキシ基又はベンジルオキシフェノキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体又はそのエステル及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする脂質低下薬。

1 1. 一般式(1)



[式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、水酸基、2-フェニルエチル基、2-フェニルエトキシ基、ヒドロキシフェノキシ基又はベンジルオキシフェノキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体又はそのエステル及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とするヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR) α アゴニスト。

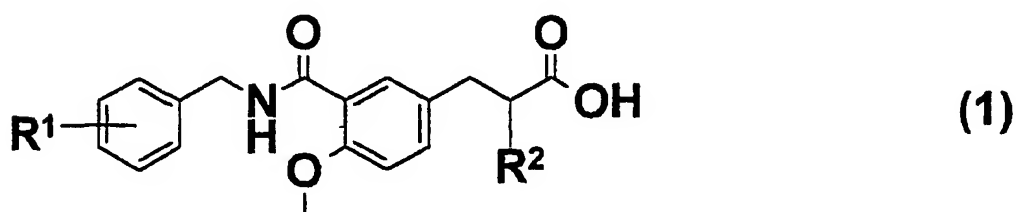
1 2. 一般式(1)



[式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、水酸基、2-フェニルエチル基、2-フェニルエトキシ基、ヒドロキシフェノキシ基又はベンジルオキシ

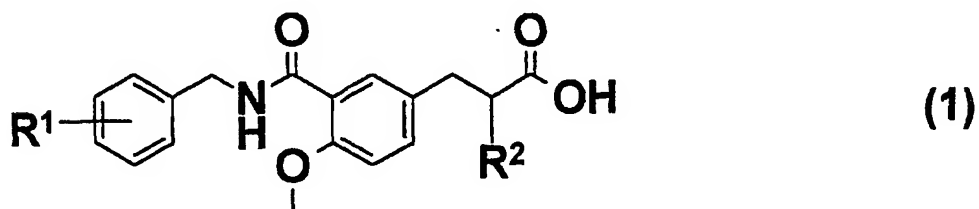
フェノキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体又はそのエステル及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする動脈硬化治療薬。

13. 一般式(1)



[式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、水酸基、2-フェニルエチル基、2-フェニルエトキシ基、ヒドロキシフェノキシ基又はベンジルオキシフェノキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体又はそのエステル及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする抗肥満薬。

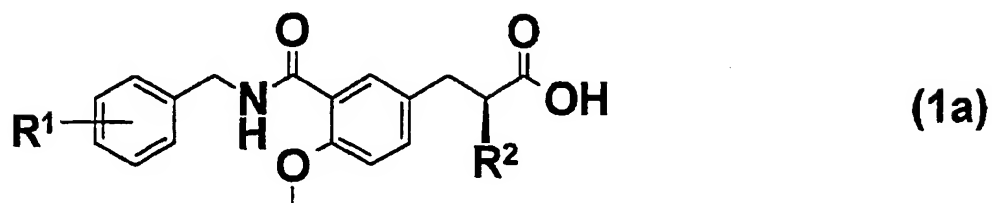
14. 一般式(1)



[式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、水酸基、2-フェニルエチル基、2-フェニルエトキシ基、ヒドロキシフェノキシ基又はベンジルオキシフェノキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体又はそのエステル及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分

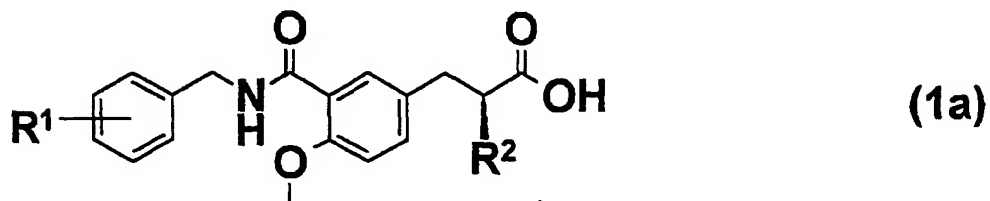
とする糖尿病治療薬。

15. R^2 置換基の立体配置が一般式(1a)



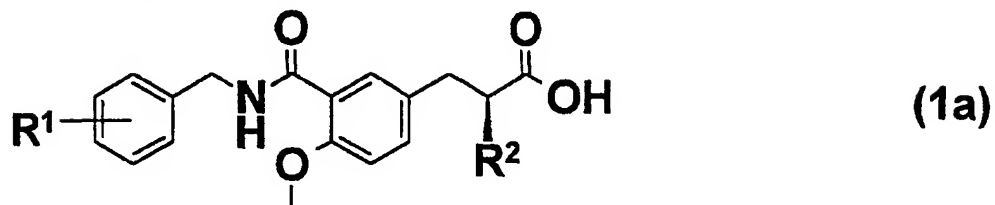
[式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、水酸基、2-フェニルエチル基、2-フェニルエトキシ基、ヒドロキシフェノキシ基又はベンジルオキシフェノキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする脂質低下薬。

16. R^2 置換基の立体配置が一般式(1a)



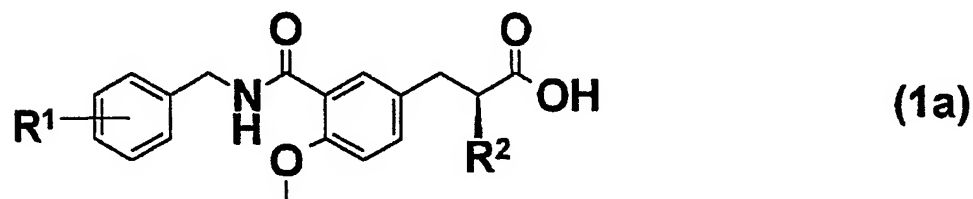
[式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、水酸基、2-フェニルエチル基、2-フェニルエトキシ基、ヒドロキシフェノキシ基又はベンジルオキシフェノキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とするヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR) α アゴニスト。

17. R^2 置換基の立体配置が一般式(1a)



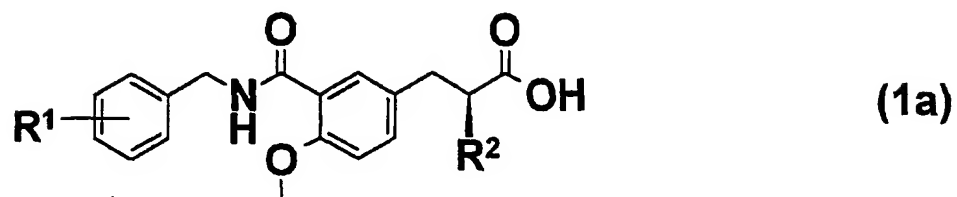
[式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、水酸基、2-フェニルエチル基、2-フェニルエトキシ基、ヒドロキシフェノキシ基又はベンジルオキシフェノキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする動脈硬化治療薬。

18. R^2 置換基の立体配置が一般式(1a)



[式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、水酸基、2-フェニルエチル基、2-フェニルエトキシ基、ヒドロキシフェノキシ基又はベンジルオキシフェノキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする抗肥満薬。

19. R^2 置換基の立体配置が一般式(1a)



[式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、水酸基、2-フェニルエチル基、2-フェニルエトキシ基、ヒドロキシフェノキシ基又はベンジルオキシフェノキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする糖尿病治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10353

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07C235/84, A61K31/192, A61P43/00, 3/06, 9/10, 3/04, 3/10
//C07M7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07C235/84, A61K31/192, A61P43/00, 3/06, 9/10, 3/04, 3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 01/25181 A1 (Eisai Co., Ltd.), 12 April, 2001 (12.04.2001) (Family: none)	1~19
PX	WO 00/75103 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 December, 2000 (14.12.2000), & JP 2001-55367 A	1~19
A	JP 2000-256194 A (Mitsui Chemicals, Ltd.), 19 September, 2000 (19.09.2000) (Family: none)	1~19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 February, 2002 (28.02.02)

Date of mailing of the international search report
12 March, 2002 (12.03.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. C1' C07C235/84, A61K31/192, A61P43/00, 3/06, 9/10, 3/04, 3/10 // C07M7:00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. C1' C07C235/84, A61K31/192, A61P43/00, 3/06, 9/10, 3/04, 3/10		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO 01/25181 A1 (エーザイ株式会社) 2001.04.12 (ファミリーなし)	1~19
P X	WO 00/75103 A1 (杏林製薬株式会社) 2000.12.14 & JP 2001-55367 A	1~19
A	JP 2000-256194 A (三井化学株式会社) 2000.09.19 (ファミリーなし)	1~19
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 28.02.02	国際調査報告の発送日 12.03.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 本堂 裕司 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	

[illegible]

FIG. 1

Mutations presently known for AIS in the hAR LBD are marked below the appropriate position of the respective amino acid in the hAR LBD. Abbreviations: x=prostate cancer, p=PAIS/MAIS, c=CAIS, a=PAIS/MAIS and CAIS, b=PAIS/MAIS and prostate cancer, v=CAIS and prostate cancer, w=PAIS/MAIS and CAIS and prostate cancer

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.